

# Exposiciones laborales y cáncer de páncreas: una revisión de la bibliografía internacional

Alguacil, J.<sup>a,b</sup>, Porta, M.<sup>b,c</sup>, Malats, N.<sup>b,d</sup>, Benavides, F.G.<sup>d</sup> y Kogevinas, M.<sup>e</sup>

## RESUMEN

El cáncer de páncreas es un tumor sumamente letal cuya etiología es, en su mayor parte, desconocida. El único factor de riesgo prevenible firmemente establecido es el consumo de cigarrillos, y tan sólo explica una proporción de los casos. Los estudios epidemiológicos que han intentado asociar las exposiciones laborales con esta neoplasia han resultado con frecuencia negativos y, de momento, ninguna exposición laboral ha demostrado de forma consistente un aumento del riesgo de padecer dicho tumor. La agresividad clínica de la enfermedad limita la selección de los casos, así como la obtención de información de calidad sobre exposiciones laborales. A pesar de éstas y otras limitaciones, se han observado aumentos del riesgo en los trabajadores de las industrias del caucho y goma, impresión, petrolífera y química. También se han observado aumentos de la mortalidad por esta neoplasia en curtidores de pieles, agricultores, mecánicos y metalúrgicos. Entre los agentes específicos que se han señalado como candidatos a aumentar el riesgo del cáncer de páncreas se encuentran el amianto, los disolventes organoclorados, los plaguicidas, las radiaciones ionizantes y las anilinas. Un reciente metaanálisis sobre la exposición laboral y el cáncer de páncreas destaca, entre otros, los disolventes y los plaguicidas organoclorados, y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Aunque esta neoplasia no representa una de las causas de mortalidad principales de cáncer en España, existen amplias sospechas sobre el origen laboral de algunos tumores en nuestro país, si bien apenas existen unos pocos estudios al respecto; y ninguno de ellos es sobre cáncer de páncreas. El principal objetivo del presente trabajo es revisar el estado actual del conocimiento sobre la posible asociación entre diferentes grupos y exposiciones laborales importantes en España y el cáncer de páncreas exocrino.

## PALABRAS CLAVE

Neoplasias. Cáncer laboral. Cáncer de páncreas.

## OCCUPATIONAL EXPOSURES AND PANCREATIC CANCER: A REVIEW OF THE INTERNATIONAL LITERATURE

### SUMMARY

Pancreatic cancer is a highly lethal malignancy whose etiology is largely unknown. The only firmly established and modifiable risk factor is smoking, but it explains only a fraction of cases. Epidemiologic studies that have tried to link occupational exposures with pancreatic cancer have often been negative, and no single occupation has consistently been shown to increase the risk of this malignancy. The clinical aggressiveness of the disease limits the selection of cases as well as the quality of the information available on occupational exposures. In spite of these and other limitations, increases in the risk have been seen in rubber, printing, petrol, and chemical industries. Also, high mortality rates have been observed in a few occupations as leather tanners, farmers, mechanics and metallurgic workers. Among the specific agents that have been pointed out as candidates to increase the risk of pancreatic cancer we can find asbestos, organochlorinated solvents, pesticides, ionizing radiations, and some anilines. The most recent meta-analysis on occupation and pancreatic cancer pointed, among others, to chlorinated hydrocarbon solvents, polycyclic aromatic hydrocarbons and organochlorine insecticides. Although this neoplasm does not represent one of the major causes of cancer mortality in Spain,

<sup>a</sup>Division of Cancer Epidemiology and Genetics. National Cancer Institute. EE.UU.

<sup>b</sup>Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.

<sup>c</sup>Àrea de Medicina Preventiva. Universitat Autònoma de Barcelona.

<sup>d</sup>Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

<sup>e</sup>Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.

El presente trabajo fue realizado parcialmente gracias a la concesión de una beca del Subprograma de Formación de Investigadores del Programa de 'Promoción General del Conocimiento' del Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) al

Proyecto PANKRAS II. Asimismo, este estudio fue financiado parcialmente por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS); ayudas FIS 92/0007, 95/0017 y 97/1138; Generalitat de Catalunya; CIRIT 1995/SGR 434, 1995/SGR 433, 1997/SGR00079, 1998/BEA1 400011, y CIRIT 1999 SGR 00241.

#### Correspondencia:

Juan Alguacil.

Occupational Epidemiology Branch. Division of Cancer Epidemiology and Genetics. National Cancer Institute. EPS Room 7032, 6120 Executive Blvd, Bethesda, MD 20892-7240, EE.UU.

Correo electrónico: alguacil@mail.nih.gov

Trabajo recibido el 12-VII-01. Aceptado el 7-XI-01.

uncertainties surrounding occupational cancers are especially broad, since few studies exist; none is available for pancreatic cancer. The main objective of this report is to review the current knowledge about occupational exposures important in Spain in relation to exocrine pancreatic cancer.

## KEY WORDS

Neoplasms. Occupational cancer. Pancreatic cancer.

## INTRODUCCIÓN

Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en 1998 el cáncer de páncreas exocrino (CPE) causó oficialmente en el Estado español la muerte de 1.958 varones y de 1.651 mujeres, representando la séptima causa de mortalidad por cáncer en varones y la sexta en mujeres<sup>1</sup>. Además, en el período 1955-1989 en nuestro país se produjo un aumento del 279% en la tasa de mortalidad por cáncer de páncreas, el más elevado de todos los países europeos<sup>2</sup>. Las tendencias en el hábito tabáquico, las mejoras en el diagnóstico de esta enfermedad, el aumento de la exposición a carcinógenos ambientales (incluidos los de origen laboral) y otros cambios ambientales y en los estilos de vida podrían explicar el incremento observado<sup>2-5</sup>. Las tasas de incidencia y de mortalidad del CPE son muy parecidas debido a la alta letalidad de esta neoplasia<sup>6</sup>, explicada en parte por la dificultad en establecer un diagnóstico en los estadios iniciales, cuando aún puede ser susceptible de tratamiento quirúrgico. La resección quirúrgica del tumor no suele ser frecuente —menor del 15% en estudios de base poblacional— debido, principalmente, a la localización anatómica del páncreas y, en segundo lugar, a que su forma de presentación es bastante inespecífica<sup>7</sup>. La tasa de supervivencia en el primer año raramente supera el 25%, —si bien esta cifra suele ser más favorable en los centros con mayor volumen de casos<sup>8-11</sup>. Tan pobre pronóstico refleja tanto la agresividad biológica como el comportamiento clínico de esta neoplasia. Desgraciadamente, la fase clínica prediagnóstica tiende a ser breve, y los pacientes presentan de forma habitual un tumor avanzado y un estado de salud bastante deteriorado<sup>12-14</sup>.

Los factores de riesgo del CPE aceptados de forma unánime incluyen la edad avanzada, el sexo masculino y el consumo de cigarrillos. Los factores de riesgo no aceptados universalmente comprenden el consumo elevado de alcohol, la dieta hipercalórica o rica en grasas, algunos antecedentes clínicos (diabetes mellitus, pancreatitis crónica) y determinados factores endógenos<sup>4,11,16</sup>. El estudio del papel de las exposiciones laborales en el CPE está recibiendo más atención en los últimos años; los disolventes orgánicos y los plaguicidas son las exposiciones sobre las que de momento se dispone de mayores pruebas acerca de su posible papel causal<sup>17</sup>.

Actualmente existen en el ambiente laboral más de 30 sustancias químicas, grupos o mezclas de ellas, en que la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) ha considerado tener suficiente evidencia de carcinogénesis en humanos. También se han clasificado de igual modo 13 procesos industriales u ocupaciones fre-

cuentes en nuestro medio, como la industria de la goma y el caucho, la fabricación y la reparación de calzado, y oficios como el de pintor. Además, hay que tener en cuenta que las exposiciones en el trabajo se pueden considerar elevadas respecto de otras exposiciones químicas en seres humanos (p. ej., en aire o agua). Según el modelo propuesto por Doll y Peto, en 1981, el CPE estaría incluido en el grupo de cánceres que “posiblemente” pueden ser producidos por factores laborales, y se considera que alrededor del 1% de las neoplasias pancreáticas tendría un origen laboral<sup>19</sup>. Otros estudios más recientes cifran este porcentaje en el 12%<sup>17</sup>, e incluso en el 26%<sup>20</sup>. Sin embargo, el papel etiológico de las exposiciones laborales en el cáncer de páncreas aún está lejos de ser aceptado. Mack et al observaron que cada ocupación asociada a un alto riesgo de padecer cáncer de páncreas contaba con, al menos, un estudio en el que tal relación no se encontraba<sup>21</sup>. Existen varias explicaciones para este hecho. La rápida degeneración del estado de salud del paciente impide muchas veces obtener una buena información de su historia laboral, lo que convierte al CPE en una enfermedad particularmente difícil de abordar mediante estudios de casos y controles. Algunos estudios sobre cáncer de páncreas, basados en entrevistas directas, han conseguido tasas de respuesta de tan sólo un 40-60%<sup>22-23</sup>, y excepcionalmente del 90%<sup>24</sup>, mientras que estudios importantes sobre las causas laborales del CPE, como el de Partanen et al han obtenido su información exclusivamente de los familiares de los casos, al haberse realizado cuando ya habían fallecido todos éstos<sup>25</sup>. Además, la información descriptiva sobre la ocupación y la industria es muchas veces de difícil interpretación debido al número elevado de categorías, con una toxicidad variable para cada una de ellas, y la frustrante baja frecuencia de observaciones. La ubicación anatómica del páncreas (de difícil acceso) y el hecho de que el CPE sea una enfermedad que afecta, en la mayoría de ocasiones, a personas de edad avanzada hace que muchas veces no se lleve a cabo una confirmación citohistológica del diagnóstico<sup>4,26</sup>. El bajo número de casos en los estudios prospectivos de cáncer de páncreas suele acarrear una falta de potencia estadística suficiente para detectar los efectos de las exposiciones laborales. Así, sumando los problemas de la mala clasificación de la exposición, la mala clasificación de la enfermedad, y la falta de potencia estadística, se podría comprender la ausencia de evidencia y consistencia en la identificación de factores de riesgo laborales para el CPE.

La mayoría de estudios en los que se ha referido una ocupación con aumento del riesgo para CPE son estudios de cohortes (principalmente históricas) llevados a cabo en

trabajadores de diferentes industrias, que podían estar vivos o muertos en el momento del estudio, y podían haber tenido más de una ocupación antes de desarrollar el CPE. Las fuentes de información sobre el estado vital suelen ser los registros de estadísticas vitales del estado, las historias clínicas, la seguridad social, las agencias de seguros que tramitan indemnizaciones y las organizaciones profesionales y sindicales (todas ellas escasamente utilizadas en España): En estos estudios se suele emplear la tasa de mortalidad estandarizada cuando se consigue disponer de información sobre personas/año, o el método de la tasa de mortalidad proporcional si no se ha conseguido dicha información. Los estudios de casos y controles son menos numerosos, y suelen presentar problemas de potencia estadística debido al escaso número de casos con cada exposición ocupacional.

A continuación revisaremos el estado actual de los conocimientos sobre las posibles asociaciones entre esta neoplasia y los diferentes grupos ocupacionales y exposiciones laborales más frecuentes en España. El lector interesado en profundizar más extensamente en el tema puede consultar varias revisiones recientes<sup>11,17,25,27,28</sup>.

## ACTIVIDADES ECONÓMICAS

### Industria de la impresión

Los pigmentos y los disolventes son los principales compuestos o mezclas de sustancias en las que recaen todas las sospechas de provocar los excesos de CPE observados en los trabajadores de esta industria. Entre los trabajadores más jóvenes de un grupo de impresores de prensa, Lloyd et al señalaron un pequeño exceso de riesgo para CPE<sup>29</sup>. En el mismo año, Williams et al también referían un aumento del riesgo en trabajadores de imprenta<sup>30</sup>. Zoloth et al corroboraron el aumento del riesgo en trabajadores de la impresión de diarios que desarrollaron dicha actividad durante un período superior a 20 años<sup>31</sup>. Más recientemente, en 1991 Siemiatycki et al también han descrito un aumento del riesgo de CPE en trabajadores del sector de la impresión<sup>20</sup>.

### Industria del caucho

Se cree que ciertas aminas aromáticas y disolventes, como el benceno, son las responsables del aumento de CPE en las industrias en que se procesa el caucho. A mediados de los años setenta había resultados controvertidos respecto al riesgo de CPE en trabajadores empleados en la manufactura y procesamiento del caucho. McMichael et al observaron una disminución del riesgo de CPE en estos trabajadores<sup>32</sup>, mientras que Monson y Fine obtenían resultados en la dirección opuesta<sup>33</sup>. Los estudios llevados a cabo por Delzell et al y por Delzell y Monson<sup>35</sup> demuestran un pequeño aumento del riesgo para el CPE en estos trabajadores, sobre todo en aquellos que trabajan en la fabricación de neumáticos. En un estudio multicéntrico sobre una cohorte de trabajadores de la industria del

caucho, en el que se hacía especial hincapié en la exposición a estireno, Kogevinas et al no encontraron un mayor riesgo de CPE en estos trabajadores<sup>36</sup>. Una reciente revisión de la evidencia epidemiológica concluyó que en la industria relacionada con el caucho no existe un mayor riesgo de CPE<sup>37</sup>.

### Industria del petróleo y derivados

Varios estudios en los que la exposición a productos derivados del petróleo era el denominador común han demostrado exceso de CPE<sup>28,38-41</sup>. También se ha referido un exceso de riesgo en trabajadores de surtidores de combustible<sup>42</sup>. Redmon et al encontraron un exceso significativo de cáncer de colon y de páncreas en trabajadores de una planta de coque, pero el exceso no fue a expensas de trabajadores que realizaban tareas en el horno de la planta<sup>43</sup>. Una reciente revisión epidemiológica de la incidencia de cáncer en la industria del petróleo, que incluye un metaanálisis con 350.000 trabajadores no demostró un exceso de incidencia en el cáncer de páncreas<sup>44,45</sup>. En un estudio llevado a cabo en cinco hospitales del litoral mediterráneo español, los participantes afectados de cáncer de páncreas refirieron tres veces más antecedentes de exposición alta a benzo(A)pireno que los miembros del grupo control<sup>46</sup>.

### Industria química

En uno de los primeros estudios realizados, con una cohorte de 639 varones empleados en 1938-1939 en una compañía manufacturadora de betanaftilamina y bencidina, con un seguimiento realizado hasta 1965, la tasa de mortalidad para el cáncer de páncreas, ajustada por edad, en varones blancos con edades entre 25 y 64 años, encontrada por Mancuso y El-Attar, fue 5 veces mayor a la esperada para la población general de Ohio<sup>47</sup>. También es particularmente interesante el estudio en el que Li et al examinaron 3.637 de 4.644 certificados de muerte de los miembros de la American Chemical Society fallecidos entre 1948 y 1967. En el grupo de químicos con edades comprendidas entre 40 y 64 años de edad se observaron 36 muertes por cáncer de páncreas, comparadas con las 22 esperadas ( $p < 0,01$ ). Mientras que en los químicos varones con una edad superior a 64 años el mayor número de muertes observadas respecto a las esperadas no fue estadísticamente significativo<sup>48</sup>. Desafortunadamente, no se dispuso de datos sobre los compuestos químicos específicos a los que estuvieron expuestos dichos trabajadores.

Posteriormente, estos hallazgos sólo han sido confirmados de forma discreta (tasa de mortalidad estandarizada = 117) por Bond et al<sup>49</sup> en 1985, y más consistentemente por Hearne et al<sup>50</sup>. Los estudios realizados en 1981 por Searle et al en químicos británicos<sup>51</sup>, y por Hoar y Pell en una empresa química<sup>52</sup>, no aportaron ningún aumento del riesgo, mientras que Hirayama refiere un exceso de riesgo de CPE en trabajadores de la industria química en Japón<sup>53</sup>.

Una reciente revisión de la bibliografía sobre la asociación entre la exposición a formaldehído y el CPE demostró un metarriesgo relativo aumentado discretamente, atribuible sobre todo a estudios que incluían embalsamadores, patólogos y anatomistas, pero no trabajadores de la industria de la producción<sup>34</sup>.

### Industria textil

El polvo procedente del tejido textil es el posible responsable del número elevado de casos de CPE encontrados en trabajadores de esta industria en algunos estudios de la década de los ochenta<sup>55-58</sup>. En concreto, Falk et al atribuyen al polvo de algodón el aumento del riesgo hallado en trabajadores textiles de Louisiana del sur<sup>58</sup>. Estudios más recientes, entre ellos uno español<sup>59</sup>, siguen observando una asociación entre el CPE y el trabajo en la industria textil<sup>25,60</sup>.

## OCUPACIONES

### Curtidores de pieles

En el proceso de curtido de pieles se utilizan cromatos, conocidos cancerígenos para el pulmón. También se sospecha que los tintes y pigmentos utilizados pueden ser un factor desencadenante. En un estudio en trabajadores expuestos a pigmentos de cromo, Sheffet et al encontraron un pequeño exceso de riesgo para el CPE<sup>61</sup>. También se han hallado aumentos de riesgos en cohortes de curtidores europeos, tanto en la cuenca mediterránea<sup>57,62</sup> como en los países escandinavos<sup>63</sup>.

### Mecánicos y trabajadores de la industria metalúrgica

En la industria metalúrgica es relativamente frecuente la presencia en el ambiente de diferentes líquidos y emanaciones con cierto potencial cancerígeno. Diversos estudios realizados en trabajadores de esta industria han referido un exceso de riesgo para el CPE<sup>64-70</sup>. También han constatado un mayor riesgo de CPE varios estudios efectuados en mecánicos<sup>58,71-73</sup>. El procesamiento del aluminio también ha sido estudiado como una actividad capaz de aumentar el riesgo de CPE<sup>74,75</sup>, tal vez debido a la amplia gama de agentes presentes en este tipo de industria, como las emanaciones gaseosas fluoradas, el dióxido de sulfuro, el dióxido de carbono y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. El estudio más reciente sobre la incidencia del cáncer en trabajadores de plantas de reducción de aluminio se ha realizado en Noruega, y demuestra un aumento en la incidencia de CPE<sup>76</sup>. Los dos últimos estudios de casos y controles publicados hasta la fecha que contaban con participantes con antecedentes laborales en la industria metalúrgica, uno español<sup>59</sup> y otro norteamericano<sup>77</sup>, han publicado estimadores de riesgo elevados para CPE en estos trabajadores.

## AGENTES, SUSTANCIAS Y MEZCLAS DE SUSTANCIAS

### Amianto

En varios estudios se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de páncreas entre los trabajadores expuestos a amianto<sup>58,72,78</sup>. Pero en el estudio en el que se contaba con una cohorte con una mayor intensidad de exposición el aumento del riesgo resultó discreto (23 casos observados frente a 17 casos esperados)<sup>79</sup>.

### Disolventes organoclorados

Las principales ocupaciones que incluyen la exposición a estos agentes son aquellas en las que son tareas frecuentes el desengrase de metales y la limpieza en seco de la ropa. Según un reciente metaanálisis especialmente diseñado para estudiar la asociación entre disolventes organoclorados y CPE, el cloruro de metileno, el tricloroetileno, el tetracloroetileno, los bifenilos policlorados (PCB), y el cloruro de vinilo, pero no el tetracloruro de carbono estarían asociados con CPE<sup>28</sup>. Sin embargo, debido a la alta correlación de la exposición entre estos compuestos, es difícil identificar el/los disolventes específicos asociados al CPE. Los autores del estudio señalan la posibilidad de que estos disolventes interaccionen con otros agentes y contribuyan así a causar CPE; sin embargo, el estudio de tales interacciones entraña muchas dificultades, y apenas existen estudios con suficiente capacidad para detectarlas<sup>4,46</sup>.

### Plaguicidas

Algunos estudios han hallado aumentos de riesgo estadísticamente significativos de cáncer de páncreas en agricultores y ocupaciones relacionadas, pero la mayoría carecen de información específica sobre los tipos de plaguicidas utilizados. Los primeros estudios en los que consta un aumento de casos de CPE en trabajadores expuestos a plaguicidas datan de mediados de los setenta. Los más notables son los trabajos de Milham, realizados en trabajadores de invernaderos de Washington<sup>65,74</sup>, y de Williams et al en campesinos norteamericanos<sup>30</sup>. También han notificado dicho aumento estudios más recientes, como los de Alavanja et al en molineros<sup>80</sup>, el de Cantor y Booz con aplicadores de plaguicidas mediante aviones<sup>81</sup>, y otros estudios en agricultores<sup>25,82-88</sup>. Varios estudios en agricultores durante la década de los noventa indicaron aumentos del riesgo para CPE, aunque sin llegar a obtener significación estadística<sup>20,58,89-91</sup>. Por otra parte, la existencia de una correlación entre las tasas de incidencia de CPE y la cantidad producida de desechos vegetales llevó a Schwartz et al a sugerir la exposición a plaguicidas como una posible explicación<sup>92</sup>. Un metaanálisis, cuyo objetivo era identificar exposiciones laborales asociadas a CPE, identificó la exposición a insecticidas organoclorados entre las exposiciones que podrían aumentar el riesgo de

CPE<sup>17</sup>. Sin embargo, en un estudio de casos y controles de base poblacional efectuado en 3 regiones norteamericanas se observó una discreta asociación con los herbicidas y fungicidas, pero no con los insecticidas<sup>77</sup>. Un estudio español recientemente publicado observó una asociación para plaguicidas —discreta para plaguicidas organoclorados y organofosforados, y de mayor intensidad para plaguicidas arsenicales y otros plaguicidas<sup>46</sup>.

La asociación más evidente entre exposición a plaguicidas y CPE fue observada en el estudio llevado a cabo por Garabrant et al en 1992, mediante un diseño de casos y controles dentro de una cohorte de trabajadores en la producción de plaguicidas organoclorados<sup>93</sup>. Se observó una asociación dosis-respuesta entre cáncer de páncreas y la duración de la exposición a DDT. Las OR iniciales con valores comprendidos entre 3 y 5, aumentaron a 15, 21 e infinito, tras realizar un análisis estadístico por separado entre los casos de cáncer de páncreas con confirmación citológica en el grupo de mayor exposición<sup>94</sup>.

Por el contrario, un metaanálisis que evaluaba el riesgo de cáncer en agricultores obtuvo un meta-RR ligeramente aumentado para CPE en estudios basados en razones de mortalidad proporcional y en estudios casos y controles, mientras que el meta-RR para los estudios de cohortes resultó claramente por debajo de la unidad<sup>95</sup>. Es más, existen al menos seis estudios en cohortes de trabajadores empleados en la fabricación de plaguicidas que no han encontrado un aumento de CPE<sup>96-101</sup>. Pero hay que tener en cuenta que ninguno de los seis estudios contaba con confirmación histológica de los diagnósticos. En cambio, el estudio llevado a cabo por Garabrant et al sí que contaba con dicha información<sup>93</sup>. Este hecho es destacable, puesto que la mala clasificación de la enfermedad es capaz de sesgar notablemente los estimadores de riesgo en CPE<sup>4,102</sup>.

### Radiaciones ionizantes

Los análisis realizados en los estudios iniciales con radiólogos británicos demostraban un exceso de riesgo de cáncer de páncreas. Pero dicho exceso no se ha corroborado en el seguimiento posterior de estos radiólogos, lo que coincide con los resultados del estudio en radiólogos norteamericanos llevado a cabo por Matanoski en 1975<sup>103</sup>.

Algo similar ocurre con los estudios en trabajadores de centrales atómicas: inicialmente se encuentra un aumento del riesgo<sup>74,104-106</sup> que finalmente no se confirma<sup>107</sup>. Aun teniendo en cuenta los estudios que observaron un aumento del riesgo de cáncer de páncreas en trabajadores de la producción de torio<sup>108</sup>, el Committee on the Biological Effects on Ionizing Radiations concluye, en 1990, que no hay suficiente evidencia de una relación entre las radiaciones ionizantes y el cáncer de páncreas. Sin embargo, el primer análisis de incidencia de cáncer y exposición laboral a radiaciones ionizantes del Registro Nacional de Dosimetría de Canadá, con información sobre cerca de 200.000 personas entre 1951 y 1988, señala un exceso de mortalidad de CPE en los varones<sup>109</sup>.

### Tintes, pigmentos orgánicos y anilinas

Algunos de estos compuestos son aminas aromáticas, agentes utilizados en investigación para inducir cáncer de páncreas en animales de laboratorio, y para los que se ha sugerido un papel importante en el proceso de carcinogénesis pancreática en humanos<sup>110</sup>. Algunos estudios con trabajadores expuestos a tintes y anilinas han hallado excesos de CPE<sup>21,46,47,111,112</sup>. El estudio más reciente efectuado al respecto encontró un exceso de CPE en peluqueros y barberos<sup>113</sup>. Por lo menos tres estudios más han referido esta asociación<sup>114-116</sup> aunque, debido al bajo número de participantes, en la mayoría de ellos las asociaciones no resultaron estadísticamente significativas.

### INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER LABORAL EN ESPAÑA. FUTURAS INVESTIGACIONES Y CONCLUSIONES

Según el informe sobre exposición laboral a cancerígenos en España en 1990-1993, elaborado mediante el sistema CAREX, se estima que en nuestro país existen más de 3 millones de trabajadores expuestos a los agentes cancerígenos evaluados (todos los agentes presentes en el ambiente laboral que la IARC clasifica en los grupos 1 y 2A, más algunos agentes clasificados en el grupo 2B)<sup>117</sup>. Por otro lado, según la Encuesta Europea sobre el Ambiente de Trabajo (EEAT), los trabajadores españoles, junto a los griegos y portugueses, soportan las peores condiciones de trabajo de la CEE (incluida la exposición a sustancias "peligrosas")<sup>118</sup>. A pesar de esto, según las estadísticas oficiales del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, las enfermedades laborales apenas existen en España. Baste un ejemplo: mientras que en Italia se registraron 250.000 enfermedades laborales en 1985, en el mismo año en España se registraron únicamente 3.100<sup>119</sup>. El Grupo de Epidemiología Laboral de la Sociedad Española de Epidemiología ha publicado recientemente un informe en el que se resume el estado actual y la evolución durante los últimos años de la investigación epidemiológica en salud laboral en el Estado español<sup>120</sup>. El informe evidencia las principales carencias de la investigación en salud laboral de nuestro país: escasa financiación, dispersión en la temática abordada, escasa presencia de estudios de evaluación, y publicación mayoritaria en revistas nacionales. Por otro lado, el hecho de que la mayoría de publicaciones se basen en datos obtenidos mediante cuestionarios es un signo que evidencia la falta de generación o disponibilidad de datos por parte de las administraciones correspondientes de cara a la investigación<sup>121,122</sup>, traba importante para una mayor productividad científica. El importante y creciente papel que ejercen las mutuas en las enfermedades laborales contrasta con su escasa implicación en los estudios de investigación, que ayudarían, precisamente, a prevenir tanto enfermedades y accidentes laborales como a reducir el absentismo por enfermedad laboral<sup>123,124</sup>. Por otro lado, todavía es pronto para evaluar el efecto de la reciente entrada en vigor de la nueva Ley

sobre Prevención de Riesgos Laborales, aunque no deja de ser preocupante el aumento que se está experimentando en la precariedad laboral en los últimos años, ya que se asocia a una mayor morbilidad<sup>125</sup>.

A pesar de que la evidencia epidemiológica se considera no concluyente —el número de estudios es insuficiente, las observaciones entre los diferentes estudios son inconsistentes, y no se puede descartar el efecto del azar o sesgos sistemáticos en los resultados de algunos de los estudios—, sigue siendo necesario desarrollar una investigación que proporcione información de calidad sobre muchas de las asociaciones observadas (tabla 1) y sobre muchas exposiciones todavía sin evaluar. La investigación futura en el cáncer de páncreas debe pasar por una mejora en la calidad de los estudios aumentando la precisión del diagnóstico de esta enfermedad, una mejora en la medición de las exposiciones laborales, la exploración de interacciones entre exposiciones laborales y ambientales y esti-

**Tabla 1.** Selección de exposiciones laborales presuntamente asociadas a cáncer de páncreas

	Número de estudios <sup>a</sup>	Evidencia de asociación, o MRR e IC del 95% <sup>b</sup>
Actividades económicas		
Industria de la impresión	4	Resultados inconsistentes
Industria del caucho	6	No evidencia de asociación
Industria del petróleo y derivados	10	Resultados inconsistentes
Industria química	8	Posible asociación
Industria textil	7	Resultados inconsistentes
Ocupaciones		
Curtidores de pieles	4	Resultados inconsistentes
Mecánicos y obreros metalúrgicos	17	Posible asociación

	Número de estudios	MRR	IC del 95%
Agentes, sustancias y mezclas de sustancias			
Amianto	24	1,1	0,9-1,4
Disolventes organoclorados	20	1,4	1,0-1,8
Plaguicidas			
Fungicidas	2	1,3	0,4-3,8
Herbicidas	10	1,0	0,8-1,3
Insecticidas	3	1,5	0,6-3,7
Radiaciones ionizantes	8	Resultados inconsistentes	
Tintes, pigmentos orgánicos y anilinas	9	Posible asociación	

<sup>a</sup>Referencias bibliográficas presentes en la bibliografía excepto para amianto, plaguicidas y disolventes organoclorados. Las referencias para estos tres agentes se pueden consultar en Ojajarvi et al<sup>28</sup>.

<sup>b</sup>MRR: metarriesgo relativo; IC: Intervalo de confianza.

los de vida (consumo de cigarrillos, alcohol, dieta), así como el estudio de interacciones genético-ambientales entre las exposiciones mencionadas y genes importantes en el cáncer de páncreas como el oncogén *K-ras*, los genes supresores de tumores *p53*, *p16*, *p53* y *FHIT*, los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas que metabolizan algunos de los agentes potencialmente carcinógenos para el páncreas, como las familias *CYP*, *NAT* y *GST*, y los polimorfismos de genes involucrados en la reparación de ADN. Estos estudios se deberían llevar a cabo con un número elevado de casos, con recolección de muestras biológicas para obtener biomarcadores (tanto de efecto, como de exposición), y el análisis estadístico de la información requeriría la aplicación de modelos estadísticos complejos.

Respecto a la prevención del cáncer de páncreas laboral, además de hacer especial énfasis en la importancia de cumplir las normas de seguridad e higiene laborales, no hay que olvidar que el principal factor de riesgo para el mismo es el consumo de cigarrillos, por lo que debe insistirse en el consejo antitabáquico en el ambiente laboral. A pesar de que los trabajadores expuestos a disolventes y a agentes químicos podrían formar un grupo de riesgo de padecer cáncer de páncreas, la falta de una prueba diagnóstica adecuada para realizar cribaje desaconseja el tamizaje de esta neoplasia en este subgrupo de la población. Algunos elementos presentes en frutas y vegetales podrían proteger contra el desarrollo de cáncer a través de mecanismos de inhibición de carcinogénesis química<sup>126</sup>. Varios estudios sugieren que el consumo de frutas y vegetales es protector para el desarrollo de esta neoplasia, por lo que también debería aconsejarse un consumo adecuado de frutas y verduras así como evitar una dieta con exceso de calorías y rica en grasas entre estos trabajadores y, si procede, asegurarse de que estos alimentos están presentes en los comedores laborales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer en España (1998) [consultado 17/05/01]. Disponible en: <http://193.146.50.130/cancer/mort98.txt>.
2. Fernández E, La Vecchia C, Porta M, Negri E, Lucchini F, Levis F. Trends in pancreatic cancer mortality in Europe, 1955-1989. *Int J Cancer* 1994;57:786-92.
3. Fontham ETH, Correa A. Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989;69:551-67.
4. Porta M, Malats N, Alguacil J, Soler M, Rifà J. La búsqueda de factores de riesgo para el cáncer de páncreas: práctica, paciencia y paradigmas. *Gastroenterol Hepatol (Barc)* 1997;20:259-73.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoking. IARC Monographs of the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, vol 38. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.
6. Faivre J, Forman D, Esteve J, Obradovic M, Sant M. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. *Eur J Cancer* 1998;34: 2184-90.
7. Lillemo KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995;221:133-48.

8. Falk J, Keidan R, Rigo PK, Dmuchowski C. Adenocarcinoma of the pancreatic head: a community teaching hospital's experience from 1982 to 1992. *Am Surg* 1999; 65:15-8.
9. Faivre J, Forman D, Estève J, Obradovic M, San M, and the EURO-CARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998;34: 2184-90.
10. Gudjonson B. Carcinoma of the pancreas; critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg* 1995;181:483-503.
11. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995; 221:43-9.
12. Trede M, Carter DC. Clinical evaluation and preoperative assessment. En: Trede M, Carter DC, editors. *Surgery of the pancreas*. New York: Churchill Livingstone, 1997; p.459-70.
13. Lankisch FG. Clinical evaluation. En: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell C, et al, editors. *The pancreas*. Vol. 1. Oxford: Blackwell, 1998; p.163-8.
14. Richter JM. Clinical assessment of pancreatic cancer. En: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell C, et al, editors. *The pancreas*. Vol. 2. Oxford: Blackwell, 1998; p.950-2.
15. Anderson KE, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, directors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996; p. 725-71.
16. Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, et al. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:165-74.
17. Ojajärvi AI, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jorenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000;57:316-24.
18. International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. 2000 Carcinogenic to humans [consultado 17/05/01]. Disponible en: <http://193.51.164.11/monoeval/crthgr01.html>.
19. Doll R, Peto R. *Las causas del cáncer*. Barcelona: Salvat Editores, 1989.
20. Siemiatycki J, Gerin M, Dewar R, Nadon L, Lakhani R, Begin D, et al. Associations between occupational circumstances and cancer. En: Siemiatycki J, director. *Risk factors for cancer in the workplace*. Boca Raton: CRC Press, 1991; p.141-295.
21. Mack TM, Peters JM, Yu MC, Hanisch R, Wright WE, Henderson BE. Pancreas cancer is unrelated to the workplace in Los Angeles. *Am J Ind Med* 1985;7:253-66.
22. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1510-6.
23. Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B, Ghadirian P, Howe GR, Zatonski W, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study of the SEARCH programme of the IARC. *Int J Cancer* 1996;67: 63-71.
24. Porta M, Malats N, Jarid M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, et al. Serum levels of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 1999;354:2125-9.
25. Partanen T, Kauppinen T, Degerth R, Moneta G, Mearelli I, Ojajärvi A, et al. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland. *Am J Ind Med* 1994;25:851-66.
26. Lyon JL, Robinson LM, Moser R Jr. Uncertainty in the diagnosis of histologically confirmed pancreatic cancer cases. *Int J Epidemiol* 1989;18:305-8.
27. Pietri F, Clavel F. Occupational exposure and cancer of the pancreas: a review. *Br J Ind Med* 1991;48: 583-7.
28. Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jorenkova N, et al. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;153:841-50.
29. Lloyd JW, Decoufle P, Salving LG. Unusual mortality experience of printing pressmen. *J Occup Med* 1977;19: 543-50.
30. Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:1147-85.
31. Zoloth SR, Michaels DM, Villalbi JR. Patterns of mortality among commercial pressmen. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:1047-51.
32. McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL. An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubbers workers, 1964-72. *Occup Med* 1974;16:458-64.
33. Monson RR, Fine LA. Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:1047-53.
34. Delzell E, Louik C, Lewis J. Mortality and cancer morbidity among workers in the rubber tire industry. *Am J Ind Med* 1981;2:209-16.
35. Delzell E, Monson RR. Mortality among rubber workers. IX. Curing workers. *Am J Ind Med* 1985;8:537-44.
36. Kogevinas M, Ferro G, Saracci R, Andersen A, Biocca M, Coggon D, et al. Cancer mortality in an international cohort of workers exposed to styrene. *IARC Sci Publ* 1993;127:289-300.
37. Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998;55:1-12.
38. Pickle LW, Gottlieb MS. Pancreatic cancer mortality in Louisiana. *Am J Public Health* 1980;70:256-9.
39. Thomas TL, Decoufle P, Moure-Eraso R. Mortality among workers employed in petroleum refining and petrochemical plants. *J Occup Med* 1980;22:97-103.
40. Hanis NM, Holmes TM, Shallenberger LG. Epidemiologic study of refinery and chemical plant workers. *J Occup Med* 1982;24:203-12.
41. Norell SE, Ahlbom A, Olin R. Occupational factors and pancreatic cancer. *Br J Ind Med* 1986;43:775-8.
42. Lin RS, Kessler II. A multifactorial model for pancreatic cancer in man. *JAMA* 1981;245:147-52.
43. Redmon CK, Strobino BR, Cypress RH. Cancer experience among coke by-product workers. *Ann NY Acad Sci* 1976;271:102-15.
44. Wong O, Raabe GK. A critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;32:78-98.
45. Wong O, Harris F, Rosamilia K, Raabe GK. An updated mortality study of workers at a petroleum refinery in Be-

- aumont, Texas, 1945 to 1996. *J Occup Environ Med* 2001;43:384-401.
46. Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. *Ann Occup Hyg* 2000;44:391-403.
  47. Mancuso T, El-Attar A. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med* 1966;9:277-85.
  48. Li F, Fraumeni JJ, Mantel N, Miller R. Cancer mortality among chemists. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1159-64.
  49. Bond GG, Shellenberger RJ, Fishbeck WA, Cartmill JB, Lasich BJ, Wymer KT, et al. Mortality among a large cohort of chemical manufacturing employees. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:859-69.
  50. Hearne FT, Grose F, Pifer JW. Methylene chloride mortality study: dose-response characterization and animal model comparison. *J Occup Med* 1987;29:217-28.
  51. Searle CE, Waterhouse JAH, Henman BA. Epidemiological study of the mortality of British chemists. *Br J Cancer* 1981;38:192-3.
  52. Hoar SK, Pell SA. A retrospective cohort study of mortality and cancer incidence among chemists. *J Occup Med* 1981;23:485-94.
  53. Hirayama T. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:208-15.
  54. Collins JJ, Esmen NA, Hall TA. Review and meta-analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001;39:336-45.
  55. Bross IDJ, Viadana E, Houten L. Occupational cancer in men exposed to dust and other environmental hazards. *Arch Environ Health* 1978;33:300-7.
  56. Olsen JH, Jensen OM. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health* 1987;13(Suppl 1):1-91.
  57. Pietri F, Clavel F, Auquier A. Occupational risk factors for cancer of the pancreas: A case-control study. *Br J Ind Med* 1990;47:425-8.
  58. Falk RT, Pickle LW, Fontham ET. Occupation and pancreatic cancer risk in Louisiana. *Am J Ind Med* 1990;18:565-76.
  59. Alguacil J, Porta M, Benavides FG, Malats N, Kogevinas M, Fernández E, et al. Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based on job titles. *Int J Epidemiol* 2000;29:1004-13.
  60. Ji BT, Silverman DT, Dosemeci M, Dai Q, Gao YT, Blair A. Occupation and pancreatic cancer risk in Shanghai, China. *Am J Ind Med* 1999;35:76-81.
  61. Sheffet A, Thind I, Miller AM. Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch Environ Health* 1982;37:44-52.
  62. Constantini A, Paci E, Miligi L. Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *Br J Ind Med* 1989;46:384-8.
  63. Edling C, Kling H, Flodin U. Cancer mortality among leather tanners. *Br J Ind Med* 1986;43:494-6.
  64. Guralnick L. Mortality by occupation level and cause of death among men 20 to 64 years of age: U.S., 1950. *Vital statistics Special Report* 53. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Dhew Pub, 1963;439-46.
  65. Milham S Jr. Occupational mortality in Washington State. NIOSH Pub N.º 83-116. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1983.
  66. Decoufle P, Lloyd JW, Salving LG. Mortality by cause among stationary engineers and stationary firemen. *J Occup Med* 1977;19:679-82.
  67. Maruchi N, Brian D, Ludwing J. Cancer of the pancreas in Olmsted country, Minesota, 1935-1974. *Mayo Clin Proc* 1979;54:245-9.
  68. Vena JE, Sultz HA, Fiedler RC. Mortality of workers in an automobile engine and parts manufacturing complex. *Br J Ind Med* 1985;42:85-93.
  69. Silverstein M, Park R, Marmor M. Mortality among bearing plant workers exposed to metal-working fluids and abrasives. *J Occup Med* 1988;30:706-14.
  70. Mallin K, Rubin M, Joo E. Occupational cancer mortality in illinois white and black males, 1979-1984 for seven cancer sites. *Am J Ind Med* 1989;15:699-717.
  71. Viadana E, Bross IDJ, Houten L. Cancer experience of men exposed to inhalation of chemicals or to combustion products. *J Occup Med* 1976;18:787-92.
  72. Hansen ES. Mortality of auto mechanics. A ten-year follow up. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:43-6.
  73. Petersen GR, Milham S Jr. Occupational mortality in California 1959-61. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1980 NIOSH Pub N.º 80-104.
  74. Milham S Jr. Occupational Mortality in Washington State. NIOSH Pub N.º 76-175a. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1976.
  75. Rockette HE, Arena VC. Mortality studies of aluminium reduction plant workers: Portroom and carbon department. *J Occup Med* 1983;25:549-57.
  76. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminum plants. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:461-9.
  77. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001;39:92-9.
  78. Newhouse ML, Mathews G, Sheikh K. Mortality of workers at acetylene production plants. *Br J Ind Med* 1988;45:63-9.
  79. Selikoff IJ, Seidman H. Cancer of the pancreas among asbestos insulation workers. *Cancer* 1981;47:1469-73.
  80. Alavanja MCR, Blair A, Masters MN. Cancer mortality in the US flour industry. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:840-9.
  81. Cantor KP, Booze CF Jr. Mortality among aerial applicators and flight instructors: a reprint. *Arch Environ Health* 1991;46:110-6.
  82. Blair A, Dosemeci M, Heineman EF. Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *Am J Ind Med* 1993;23:729-42.
  83. Forastiere F, Quercia A, Miceli M, Settini L, Terenzoni B, Rapi E, et al. Cancer among farmers in central Italy. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:382-9.
  84. Friedman G D, Van den Eeden S. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. *Int J Epidemiol* 1993;22:30-7.
  85. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajarvi A. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 1995;6:498-502.
  86. Fryzek JP, Garabrant DH, Harlow SD, Severson RK, Gillespie BW, Schenk M, et al. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan. *Int J Epidemiol* 1997;26:62-7.
  87. Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:311-9.

88. Cantor KP, Silberman W. Mortality among aerial applicators and flight instructors: followup from 1965 through 1988. *Am J Ind Med* 1999;36:239-47.
89. Figà-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Bascherini S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993; 22:579-83.
90. Zhong Y, Rafnsson V. Cancer incidence among Icelandic pesticide users. *Int J Epidemiol* 1996;25:1117-24.
91. Zahm SH. Mortality study of pesticide applicators and other employees of a lawn care service company. *J Occup Environ Med* 1997;39:1055-67.
92. Schwartz GG, Skinner HG, Duncan R. Solid waste and pancreatic cancer: an ecologic study in Florida, USA. *Int J Epidemiol* 1998;27:781-7.
93. Garabrant DH, Held J, Langholz B, Peters JM, Mack TM. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:764-71.
94. Malats N, Real FX, Porta M. DDT and pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:328.
95. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Káeene J; Schuman S, Holden L. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8:64-74.
96. Wong C, Brocker W, Davis HV. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984;41:15-24.
97. Ribbens PH. Mortality study of industrial workers exposed to aldrin, dieldrin and endrin. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;56:75-9.
98. Coggon D, Pannett B, Winter PD. Mortality of workers exposed to 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health* 1986;12:448-54.
99. Coggon D, Pannett B, Winter PD. Mortality and incidence of cancer at four factories making phenoxy herbicides. *Br J Ind Med* 1991;48:173-8.
100. Sathiakumar N, Delzell E, Austin H, Cole P. A follow-up study of agricultural chemical production workers. *Am J Ind Med* 1992;21:321-30.
101. Amoateng-Adjepong Y, Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Environ Med* 1995;37:471-8.
102. Porta M, Malats N, Piñol JL, Real FX, Rifà J. Relevance of misclassification of disease status in epidemiologic studies of exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1996;49:602-3.
103. Matanoski GM, Selster R, Sartwell PE. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: Specific causes of death. *Am J Epidemiol* 1975; 101:199-210.
104. Mancuso TF, Stewart A, Kneale G. Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes. *Health Physics* 1977;33:369-85.
105. Hutchison GB, MacMahon B, Jablon S. Review of report by Mancuso, Stewart and Kneale of radiation exposure of Hanford workers. *Health Physics* 1979;37:207-20.
106. Gilbert ES, Marks S. An analysis of the mortality of workers in a nuclear facility. *Radiat Res* 1979;79:122-8.
107. Tolley HD, Marks S, Buchanan JA. A further update of the analysis of the mortality of workers in a nuclear facility. *Radiat Res* 1983;95:211-3.
108. Polednak AP, Stehney AF, Lucas HF. Mortality among male workers at a thorium processing plant. *Health Physics* 1983;44(Suppl 1):239-51.
109. Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 2001;153: 309-18.
110. Anderson KE, Hammons GJ, Kadlubar FF, Potter JD, Kaderlik KR, Ilett KF, et al. Metabolic activation of aromatic amines by human pancreas. *Carcinogenesis* 1997; 18:1085-92.
111. Depue RH, Kagey BT, Heid MF. A proportional mortality study of the acting profession. *Am J Ind Med* 1985; 8:57-66.
112. Magnani C, Coggon D, Osmond C, Acheson DE. Occupation and five cancers: a case-control study using death certificates. *Br J Ind Med* 1987;44:769-76.
113. Lamba AB, Ward MH, Weeks JL, Dosemeci M. Cancer mortality patterns among hairdressers and barbers in 24 US states, 1984 to 1995. *J Occup Environ Med* 2001; 43:250-8.
114. Pukkala E, Nokso-Koivisto P, Roponen P. Changing cancer risk pattern among Finnish hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:39-42.
115. Dubrow R, Wegman DH. Setting priorities for occupational cancer research and control: synthesis of the results of occupational disease surveillance studies. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:1123-42.
116. Dubrow R, Wegman DH. Cancer and occupation in Massachusetts: a death certificate study. *Am J Ind Med* 1984;6:207-30.
117. CAREX. Occupational exposure to carcinogens in Spain in 1990-93: preliminary results. International Information System on Occupational Exposure to Carcinogens. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1998.
118. Encuesta Europea sobre el Ambiente de Trabajo (EEAT). Second European Survey on Working Conditions. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 1997.
119. García M. Consideraciones sobre el sistema actual de declaración de enfermedades profesionales. *Gac Sanit* 1993;7:46-50.
120. Grupo de Epidemiología Laboral de la Sociedad Española de Epidemiología. La investigación epidemiológica sobre condiciones de trabajo y salud en España. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 1999.
121. García-Benavides F, Segura A, Godoy C. Estadísticas de mortalidad en España: pequeños problemas, grandes perspectivas. *Revisión en Salud Pública* 1991;2:43-66.
122. Gispert R. La variable profesio en les estadístiques de mortalitat. *Gac Sanit* 1989;3:371-6.
123. García AM. Working conditions and sickness absence: the need for action oriented research. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:482-3.
124. García AM. Los niveles de prevención de los riesgos laborales. *Gac Sanit* 1999;13:173-6.
125. Benavides FG, Benach J, Díez-Roux AV, Roman C. How do types of employment relate to health indicators? Findings from the Second European Survey on Working Conditions. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:494-501.
126. Willet WC. Nutritional epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998.